

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-80041

(P2000-80041A)

(43) 公開日 平成12年3月21日(2000.3.21)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

テニド (参考)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/70

6 1 3

A 6 1 P 3/10

31/00

6 0 3 N

3/06

6 0 3 L

13/12

6 1 3 G

C 0 7 F 9/655

C 0 7 F 9/655

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全31頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-59581

(71) 出願人 000002956

(22) 出願日 平成11年3月8日(1999.3.8)

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(31) 優先権主張番号 特願平10-55632

(72) 発明者 辻原 健二

埼玉県浦和市大字大牧1149番地133

(32) 優先日 平成10年3月9日(1998.3.9)

(72) 発明者 齋藤 ▲邦▼夫

埼玉県大宮市土手町3丁目225番地カサグ

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

ランデ大宮208

(31) 優先権主張番号 特願平10-177922

(72) 発明者 本宮 光弥

埼玉県川口市仲町11番10号ホワイトシティ

(32) 優先日 平成10年6月25日(1998.6.25)

一301号室

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(74) 代理人 100076923

弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

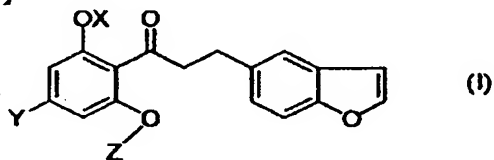
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、血糖降下剤として有用な新規プロピオフェノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

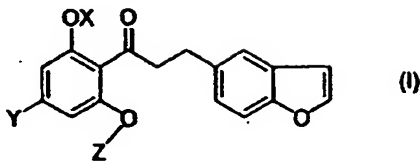


(但し、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、Zはβ-D-グルコピラノシル基(グルコピラノシル基中の水酸基は保護されていてもよい)を表す。)で示される化合物あるいはその薬理的に許容する塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 Zが1つもしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは1つもしくは2つの水酸基がアシル化されており、かつ、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 Zが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で1つもしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基または、ホスフィニコジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】 Zが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で2位、2および3位、4位または6位水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは4および6位水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基またはホスフィニコジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 OXが水酸基、低級アルカノイルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基であり、Zがβ-D-グルコピラノシル基、2-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル

基、4-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシ低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、4,6-O-（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）-β-D-グルコピラノシル基または、4,6-O-ホスフィニコβ-D-グルコピラノシル基である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】 OXが水酸基または低級アルカノイルオキシ基、Zがβ-D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、4-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、4,6-O-（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）-β-D-グルコピラノシル基または、4,6-O-ホスフィニコβ-D-グルコピラノシル基である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】 OXが水酸基、Yがメチル基またはエチル基、Zがβ-D-グルコピラノシル基、4-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、4,6-O-（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）-β-D-グルコピラノシル基または4,6-O-ホスフィニコβ-D-グルコピラノシル基である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】 Zがβ-D-グルコピラノシル基または6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項10】 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（6-O-メトキシカルボニルβ-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項11】 血糖降下薬である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9または10記載の医薬組成物。

【請求項12】 糖尿病の予防・治療薬である請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】 過血糖の予防・治療薬である請求項11記載の医薬組成物。

【請求項14】 糖尿病合併症の予防・治療薬である請求項11記載の医薬組成物。

【請求項15】 糖尿病合併症が糖尿病性腎症である請

求項14記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで十分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ピグアナイド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシシティー・セオリー (Glucose toxicity theory) が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌を低下させると共に、インスリン感受性を低下させ、これがさらなる血糖の上昇を引き起こし、糖尿病が進展するという悪循環をうむというものである [ジアベトロジー (Diabetologia) 第28巻、第119頁 (1985年)、ジアビーティーズ ケア (Diabetes Care)、第13巻、第610頁 (1990年) 等]。従って、高血糖を是正することにより、前述の悪循環を断ち切り、糖尿病の予防・治療等が可能であるとされている。

【0004】高血糖を是正するための一つの方法としては、余分な糖を直接尿中に排泄させ、血糖値を正常化することが考えられる。フロリジンは、リンゴ、ナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、腸管および腎臓の絨毛膜のみに存在するNa⁺-グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓での糖の再吸収を

阻害し、糖の排泄を促進して血糖を低下させることができる。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより、高血糖動物の病態を改善し、正常化することが確認されている [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション (J. Clin. Invest.) 第79巻、第1510頁 (1987年)、同第80巻、第1037頁 (1987年)、同第87巻、第561頁 (1991年) 等]。

【0005】しかしながら、フロリジンを経口投与すると、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促進拡散型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンをラットに静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている [ストローク (Stroke)、第14巻、第388頁 (1983年)] ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのため、これまでフロリジンを糖尿病治療薬として用いようという試みはなされていない。

【0006】

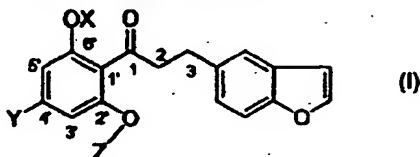
【発明が解決しようとする課題】本発明は、腎臓でのグルコースの再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用を有し、それにより優れた血糖降下作用を示し、かつ、そのアグリコンが著しく弱い促進拡散型の糖輸送担体の阻害作用を示す4-低級アルキルプロピオフェノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式 (1)

【0008】

【化2】



【0009】(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分である化合物 (1) において、OXが保護された水酸基の場合、保護基としては、フェノール性水酸基の保護基となりうるも

のであればよい。具体的にはメトキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基、アリル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基 (例えば、ベンゾイル基) 等のアシル基等があげられるが、低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のアシル基が好ましく、とりわけ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基が好ましい。

【0011】また、本発明の有効成分である化合物

(1)において、Zが1つもしくは複数の水酸基が保護されたβ-D-グルコピラノシル基である場合、保護基としては、酸処理、加水分解、還元等の常法により容易に除去できるような慣用の水酸基の保護基を用いることができる。そのような基で1つもしくは複数の水酸基が保護されたβ-D-グルコピラノシル基としては、

(1) 1つもしくは複数の水酸基がアシル化されたβ-D-グルコピラノシル基、(2) 2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基、カルボニルジオキシ基等を形成しているβ-D-グルコピラノシル基、あるいは(3) 1つもしくは2つの水酸基がアシル化されており、かつ、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基等があげられる。しかしながら、β-D-グルコピラノシル基の水酸基の保護基としてはこれらに限定されず、生体内へ投与後脱保護され水酸基を与えるような機能を有しているものであればよく、生体内への吸収または生体内への投与が容易になるような機能、または、脂溶性または水溶性を上げるような機能を有するものであれば更に好適に用いることができる。

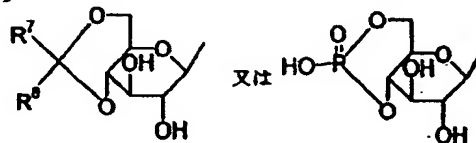
【0012】β-D-グルコピラノシル基の水酸基がアシル化された場合、アシル基としては、低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル基)等を好適に用いることができる。また、アシル基として、アミノ酸から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基(当該残基中に存するアミノ基、カルボキシル基および/または水酸基は保護されていてもよい)を用いてもよい。アミノ酸から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、セリン、ザルコシン、プロリン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、グリシン、トリプトファン、システイン、ヒスチジン、チロシン、またはバリン等の天然アミノ酸、その対掌体もしくはラセミ体から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基をあげることができる。

【0013】また、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基、カルボニルジオキシ基等を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である場合とは、例えば、β-D-グルコピラノシル基の4および6位水酸基がその保護基とともに、1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基、カルボニ

ルジオキシ基等を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である場合、即ち、下式

【0014】

【化3】



【0015】(式中、R⁷およびR⁸は、一方が水素原子もしくは低級アルキル基、他方が低級アルコキシ基であるか、または一方が水素原子、他方がフェニル基であるか、あるいは、R⁷およびR⁸が一緒になってオキソ基を形成していることを表す。)で示される構造を形成している場合があげられる。

【0016】β-D-グルコピラノシル基の2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基を形成している場合、1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基としては1-低級アルコキシエチリデンジオキシ基が好ましく、とりわけ1-メトキシエチリデンジオキシ基等を好適に用いることができる。

【0017】更に、本発明の有効成分である化合物

(1)において、Yとしては炭素数1~4のアルキル基が好ましく、とりわけ、メチル基およびエチル基が好ましい。

【0018】具体的な化合物としては、Zが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で1つもしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基またはホスフィニコジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0019】より具体的な化合物としてはZが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で2位、2および3位、4位または6位水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは4および6位水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基またはホスフィニコジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0020】本発明の有効成分である化合物(1)のうち、好ましい化合物としては、OXが水酸基、低級アルカノイルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基であり、Zがβ-D-グルコピラノシル基、2-O-(低級アルカノイル)-β-D-グルコピラノシル

基、2、3-ジ- O -（低級アルカノイル）- β - D -グルコピラノシル基、4- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、6- O -（低級アルカノイル）- β - D -グルコピラノシル基、6- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、6- O -（低級アルコキシ低級アルカノイル）- β - D -グルコピラノシル基、6- O -（低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、4、6- O -（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）- β - D -グルコピラノシル基または、4、6- O -ホスフィニコ- β - D -グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0021】本発明の有効成分である化合物（1）のうち、より好ましい化合物としては、 OX が水酸基または低級アルカノイルオキシ基、 Z が β - D -グルコピラノシル基、2、3-ジ- O -（低級アルカノイル）- β - D -グルコピラノシル基、4- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、6- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、4、6- O -（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）- β - D -グルコピラノシル基または4、6- O -ホスフィニコ- β - D -グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0022】本発明の有効成分である化合物（1）のうち、さらにより好ましい化合物としては、 OX が水酸基、 Y がメチル基またはエチル基、 Z が β - D -グルコピラノシル基、4- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、6- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基、4、6- O -（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）- β - D -グルコピラノシル基または4、6- O -ホスフィニコ- β - D -グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0023】とりわけ好ましい化合物としては、 Z が β - D -グルコピラノシル基または6- O -（低級アルコキシカルボニル）- β - D -グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0024】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体（1）は、遊離の形でまたその薬理的に許容しうる塩の形で本発明の目的に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩、塩酸塩等の鉱酸塩、トシル酸塩等の有機酸塩等があげられる。

【0025】また、プロピオフェノン誘導体（1）またはその薬理的に許容しうる塩とは、その分子内塩やそれらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含む。

【0026】本発明の有効成分である化合物（1）またはその薬理的に許容しうる塩は、腎臓でのグルコース再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用を有し、血糖降下薬として有用である。

【0027】例えば、ラットに経口投与した場合、本発明の有効成分である化合物は、フロリジン投与の場合と比べて180～580倍尿糖を増加させることができる。また、糖尿病モデルに投与した場合、本発明の有効成分は血糖値の上昇を抑制するとともに、血糖コントロール状態を反映する指標であるヘモグロビンA1c値の上昇も抑制することができる。

【0028】また、インスリン非依存型糖尿病モデル動物に、本発明の有効成分を4週間連続投与し、全身の糖代謝機能が改善されているかどうかを経口耐糖能試験により調べたところ、耐糖能異常やインスリンの分泌不全が改善していることが判明した。また、インスリン感受性が回復していることもインスリンクランプ法で確認された。さらに、膵臓中インスリン含量も改善し、膵 β 細胞に対して保護作用を有していることが判明した。さらにまた、糖尿病モデル動物に本発明の有効成分を投与して、血漿トリグリセリド値を調べたところ、本発明の有効成分はその値を低下させた。

【0029】また、本発明の有効成分である化合物は、毒性が低く、さらに、体内での加水分解で生じるアグリコン部分の促進拡散型糖輸送担体の阻害作用が弱いという特徴も有する。

【0030】従って、本発明の有効成分である化合物（1）は、高血糖を是正し、グルコーストキシシティーの悪循環を断ち切ることにより、また、全身の糖代謝機能を改善することにより、糖尿病（例えば、インスリン依存型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病等の真性糖尿病）の予防・治療、および/または過血糖、特に食後の過血糖の予防・治療に効果的に使用することができる。さらに、本発明の有効成分は、インスリン抵抗性を改善し、高インスリン血症の改善、脂質代謝異常（例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症）の予防・治療にも効果的に使用することができる。

【0031】また、本発明の有効成分は、インスリン依存型糖尿病モデルに投与しても血糖降下作用を示すことから、インスリン依存型糖尿病治療におけるインスリンの補助薬として用いることも可能である。

【0032】さらに、糖尿病実験動物では、6ヶ月ほど高血糖状態が続くと尿中アルブミン量の増加、熱刺激に対する反応性の低下が生じる。これらはそれぞれ長期に渡って糖尿病をわずらった際に問題となる糖尿病合併症のうちの腎障害、神経障害の指標である。本発明の有効成分をインスリン非依存型糖尿病モデル動物に連続投与することにより、血糖値がコントロールされ、尿中アルブミン量の増加や熱刺激に対する反応性の低下を抑制することができた。さらに、本発明の有効成分を糖尿病モデル動物に投与して、クレアチニンクリアランスの測定および腎臓の病理組織学的検査を行ったところ、本発明の有効成分はクレアチニンクリアランスの低下およびメサンジウム領域の拡大を抑制した。従って、本発明の有

効成分である化合物(1)は、腎障害(例えば、糖尿病性腎症)、神経障害等の糖尿病合併症の予防・治療にも効果的に使用することができる。

【0033】本発明の有効成分である化合物(1)およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)および湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁

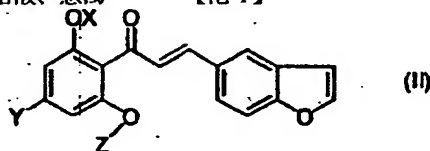
液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

【0034】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体(1)またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態あるいは疾患の程度によって異なるが、通常、1日あたりの投与量は、経口投与の場合には0.05~30mg/kg、とりわけ0.5~15mg/kg、非経口投与の場合には、0.005~30mg/kg、とりわけ0.05~3mg/kgであるのが好ましい。

【0035】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体(1)またはその薬理的に許容しうる塩は、一般式(1-1)

【0036】

【化4】



【0037】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を還元し、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製することができる。

【0038】本還元反応は、常法に従い、金属水素化物による還元や接触還元などにより実施することができる。例えば、金属水素化物による還元では、溶媒(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒)中、金属水素化物(例えば、水素化テルルナトリウム(NaTeH)等。水素化テルルナトリウムはシンセシス(Synthesis)、第545頁(1978年)記載の方法に従って調製することができる。)を用いて、また、接触還元では溶媒(例えば、メタノール、エタノール等の有機溶媒あるいはこれら有機溶媒と水の混合溶媒)中、水素雰囲気

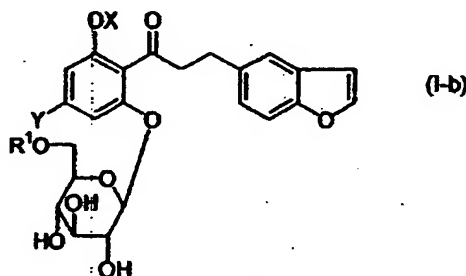
気下で触媒(例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等。また、ベンゾフラン環の二重結合が還元されることを防ぐために、触媒能を低下させる物質(例えば、N,N-ジメチルアミノピリジン等)を添加してもよい。)を用いて、冷却下~加熱下(とりわけ、10~30℃)で実施するのが好ましい。

【0039】また、このようにして得られた本発明の有効成分である化合物は、以下に示す方法により、または以下の方法を組み合わせることにより、相互に変換することも可能である。

【0040】(1)本発明の有効成分である化合物(1)のうち一般式(1-b)

【0041】

【化5】

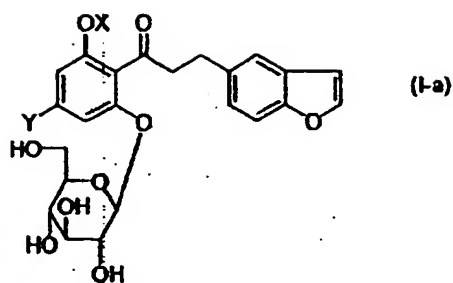


【0042】(式中、R¹はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、本発明の有効成分である化合物のうち一般式(1-a)

【0043】

【化6】

11

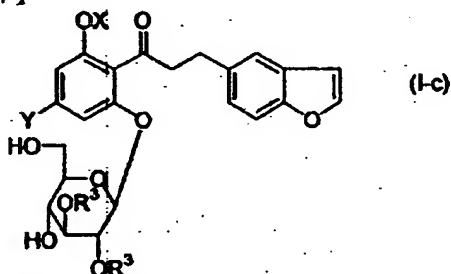


【0044】（式中、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物をアシル化することにより製することができる。

【0045】（2）本発明の有効成分である化合物（1）のうち、一般式（I-c）

【0046】

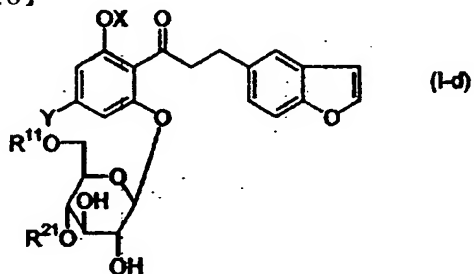
【化7】



【0047】（式中、R³はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は、化合物（I-a）のβ-D-グルコピラノシル基の4位および6位水酸基を保護した化合物である一般式（I-d）

【0048】

【化8】



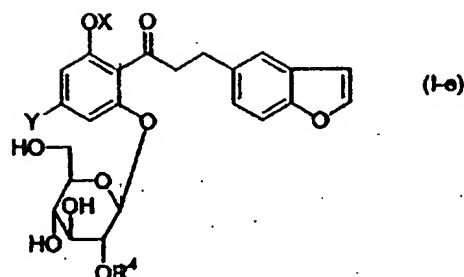
【0049】（式中、R¹¹OおよびR¹²Oは保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物をアシル化し、ついで保護基R¹¹およびR²¹を除去することにより製することができる。

【0050】（3）本発明の有効成分である化合物（1）のうち、一般式（I-e）

【0051】

【化9】

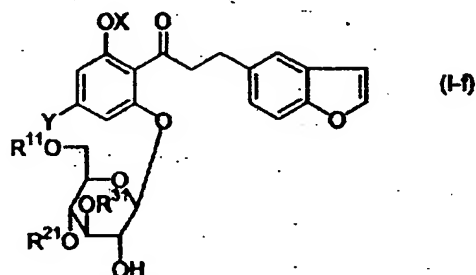
12



【0052】（式中、R⁴はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は、化合物（I-d）のβ-D-グルコピラノシル基の3位水酸基を保護した化合物である一般式（I-f）

【0053】

【化10】



【0054】（式中、R³¹Oは保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物をアシル化し、保護基R¹¹、R²¹およびR³¹を除去することにより製することができる。

【0055】化合物（I-d）および化合物（I-f）において、β-D-グルコピラノシル基の水酸基の保護基R¹¹、R²¹およびR³¹としては、慣用の保護基を用いることができるが、とりわけ4および6位水酸基の保護基については、保護基が互いに結合してベンジリデン基等を形成しているものを好適に用いることができ、3位水酸基の保護基については、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基等のトリ低級アルキルシリル基を好適に用いることができる。これら保護基の除去は、酸処理、加水分解、還元等の慣用の方法により実施することが可能である。

【0056】製法（1）～（3）におけるアシル化は、所望のアシル基に対応する有機酸（例えば、低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシ低級アルキルカルボン酸、安息香酸等）、その塩またはその反応性誘導体と原料化合物を反応させることにより実施することができる。

【0057】アシル基に対応する有機酸またはその塩と原料化合物との反応は、適当な溶媒中、縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等）の存在または非存在下に、また、有機酸の反応性誘導体と原料化合物との反応は、適当な溶媒中または無溶媒で脱酸剤（例えば、水酸化アルカリ金属、ピリジン等）の存在または非

存在下に、冷却下から加熱下（好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ ）で実施することができる。

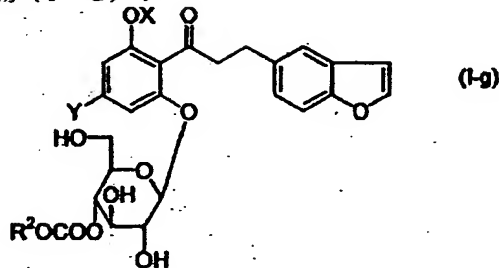
【0058】有機酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩をあげることができる。これら有機酸の塩を縮合反応に用いる場合には、反応に際して遊離の酸としておくことが好ましい。

【0059】また、反応性誘導体としては、低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシ低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシカルボン酸、安息香酸等の酸ハライド、酸無水物、活性エステル、活性アミド等をあげることができる。

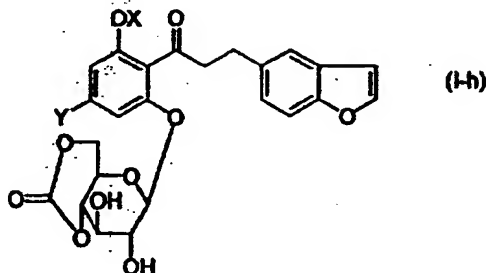
【0060】溶媒としては反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれも用いることができ、例えば、水、エステル類（酢酸エチル等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン等）等の慣用の溶媒、あるいはこれらの混合溶媒をあげることができる。また、脱酸剤として例示したピリジン等の有機塩基を溶媒とすることもできる。

【0061】なお、化合物(1-a)は化合物(11)のうち、Zが β -D-グルコピラノシル基である化合物を還元することにより得られる。

【0062】化合物(1-d)は、化合物(1-a)の



【0066】（式中、 R^2 は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は、一般式(1-h)



【0068】（式中、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物と一般式(111)
 $R^2\text{OH}$ (111)

（式中、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物を反応させることにより製することができる。

【0069】本反応は、適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン等。また、化合物(111)を溶媒として用いることもできる。）中、酸触媒（アリールスルホン酸（p

β -D-グルコピラノシル基の4および6位水酸基を保護することにより得られ、化合物(1-f)は化合物(1-d)の β -D-グルコピラノシル基の3位水酸基を保護することにより得られる。 β -D-グルコピラノシル基の水酸基の保護は、例えば後述の製法(5)に示す方法、製造例に記載の方法、または慣用の方法等に従うことにより実施することができる。

【0063】また、上記(1)～(3)のアシル化反応においては、原料化合物のOXが水酸基である場合には、この水酸基もアシル化される場合があるが、この様にして得られる化合物も本発明の有効成分である化合物に含まれるものである。アシル化されることが不適当な場合には、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、水等）中、塩基（例えば、炭酸水素アルカリ金属（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アミン類（*t*-ブチルアミン等））で処理することにより、生成した化合物からアシル基を除去することができる。

【0064】(4)本発明の有効成分である化合物(1)のうち、一般式(1-g)

【0065】
 【化11】

【0067】
 【化12】

ートルエンスルホン酸等）、低級アルカンスルホン酸（メタンスルホン酸等）等の有機酸、または、塩酸もしくは硫酸等の無機酸）の存在または非存在下に、冷却下から加熱下（好ましくは $25^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $25^{\circ}\text{C}\sim 35^{\circ}\text{C}$ ）で実施することができる。

【0070】化合物(111)としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール等の直鎖もしくは分岐鎖の炭

素数1～6のアルカノールを用いることができ、化合物(1-h)に対して等モル量からやや過剰量用いるのが好ましい。

【0071】なお、化合物(1-h)は、例えば(a)適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、脱酸剤(2, 4, 6-コリジン、ピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基)の存在または非存在下に、化合物(1-a)とハロゲノギ酸アリール(例えば、ハロゲノギ酸p-ニトロフェニル)またはN, N-カルボニルジイミダゾール等を反応させた後、要すれば加熱することにより、あるいは(b)後述の製法(5)に従うことにより得られる。

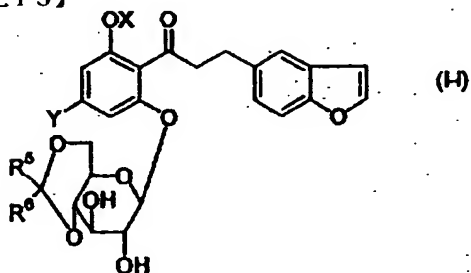
【0072】(a)法において、脱酸剤として有機塩基を用いた場合には、その有機塩基を溶媒として用いることもできる。

【0073】本反応は、冷却下から加熱下、とりわけ-50℃～60℃で実施することができる。また、ハロゲノギ酸アリールを用いた場合には、ハロゲノギ酸アリールを加えた後に加熱することが好ましく、とりわけ40℃～70℃に加熱するのが好ましい。

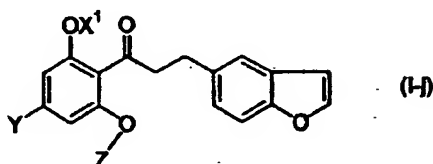
【0074】(5)本発明の有効成分である化合物(1)のうち、一般式(1-i)

【0075】

【化13】



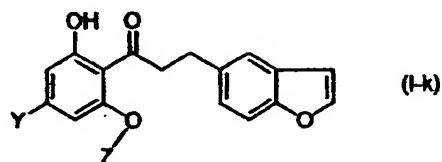
【0076】(式中、R⁵およびR⁶は、R⁵が水素原子



【0083】(式中、OX¹は保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物および一般式(1-k)

【0084】

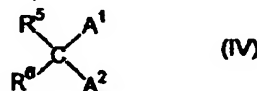
【化16】



もしくは低級アルキル基、R⁶が低級アルコキシ基であるか、またはR⁵が水素原子、R⁶がフェニル基であるか、あるいはR⁵およびR⁶が一緒になってオキシ基を形成し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、化合物(1-a)と、一般式(IV)

【0077】

【化14】



【0078】(式中、A¹およびA²は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製することができる。

【0079】化合物(IV)において、脱離基としては、反応に影響を及ぼさない通常の脱離基を用いることができるが、ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基)などを好適に用いることができる。

【0080】本反応は適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン等。また、化合物(IV)を過剰量用いて溶媒とすることもできる。)中または無溶媒で、酸[有機酸(アリールスルホン酸、低級アルカンスルホン酸等)、無機酸(塩酸、硫酸等)もしくは強酸と弱塩基の塩(p-トルエンスルホン酸ピリジニウム等)]または塩基(例えば、トリエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン、ピリジン等)の存在あるいは非存在下に、加熱下から冷却下(好ましくは0℃～50℃、とりわけ20℃～30℃)で実施することができる。

【0081】(6)本発明の有効成分である化合物(1)のうち、一般式(1-j)

【0082】

【化15】

【0085】(式中記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は相互に変換することが可能である。すなわち、化合物(1-j)は化合物(1-k)を保護することにより、また化合物(1-k)は化合物(1-j)から保護基XIを除去することにより製することができる。

【0086】化合物(1-k)を保護する場合、本反応は常法に従い適宜実施することができるが、例えばアシル基により保護する場合には、先に記載した(1)～(3)の製法と同様にして実施することができる。また、アリル基により保護する場合には、適当な溶媒(ア

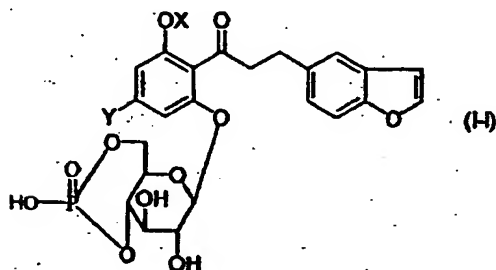
セトン等)中、脱酸剤(炭酸カリウム等)の存在または非存在下にアリルハライド(アリルブロミド等)を反応させることにより実施することができる。

【0087】化合物(1-j)から保護基X¹を除去する場合、本反応は、保護基の種類に応じ、慣用の方法に従って実施することができる。例えば、OX¹が低級アルカノイルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基である場合は、適当な溶媒中、酸もしくは塩基で処理することにより実施することができる。OX¹が低級アルコキシ低級アルコキシ基である場合は、適当な溶媒中、酸を用いることにより実施することができる。また、OX¹がアリルオキシ基である場合は、適当な溶媒(アセトニトリル等)中、ギ酸アンモニウム等の存在下に、パラジウム触媒(例えば、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等)で処理することにより実施することができる。

【0088】(7)本発明の有効成分である化合物(1)のうち一般式(1-1)

【0089】

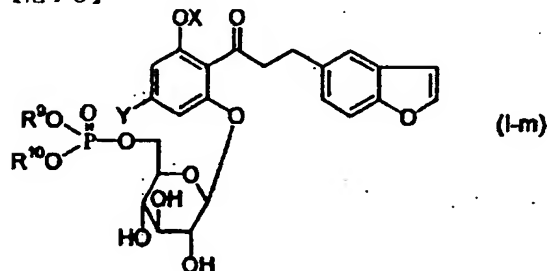
【化17】



【0090】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、一般式(1-m)

【0091】

【化18】



【0092】(式中、R⁹およびR¹⁰は、同一あるいは異なって水酸基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を加水分解することにより、製することができる。

【0093】保護基R⁹およびR¹⁰としては、慣用の保護基を用いる事ができるが、フェニル基、低級アルキル基(例えばメチル基、エチル基)等が好ましい。

【0094】加水分解は通常用いられる方法により行われるが、溶媒(例えば、ジオキサン等のエーテル類、

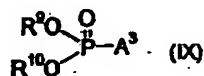
水、またはこれらの混合溶媒)中または無溶媒で、塩基(例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸リチウム等の炭酸アルカリ金属等)の存在下に、加熱下から冷却下(好ましくは-20℃~50℃、とりわけ0℃~30℃)で実施する事が望ましい。

【0095】なお、本反応において塩基で加水分解を行った場合には、化合物(1-1)は加水分解に用いた塩基との塩として単離することもできる。

【0096】化合物(1-m)は、化合物(1-a)と一般式(IX)

【0097】

【化19】



【0098】(式中、A³は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製することができる。

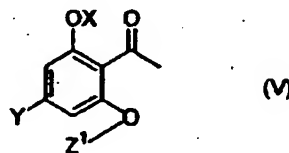
【0099】化合物(IX)において、脱離基A³としては、反応に影響を及ぼさない通常の脱離基を用いることができるが、ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子)などを好適に用いることができる。

【0100】本反応は適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(例えば、トリエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン、2,4,6-コリジン等)の存在または非存在下に、加熱下から冷却下(好ましくは-20℃~50℃、とりわけ0℃~30℃)で実施することができる。

【0101】本発明の有効成分である化合物の原料化合物(11)は、一般式(V)

【0102】

【化20】



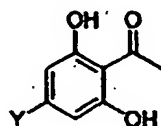
【0103】(式中、Z¹は水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と5-ホルミルベンゾ[b]フランを縮合させ、要すれば得られた化合物中に存する水酸基を保護することにより製することができる。

【0104】原料化合物(V)のZ¹が水酸基が保護されたβ-D-グルコピラノシル基である場合、β-D-グルコピラノシル基の水酸基の保護基としては、低級アルカノイル基(例えばアセチル基)等の慣用の保護基を用いることができる。

【0105】原料化合物(V)と5-ホルミルベンゾ

〔b〕フランとの縮合反応は、常法により実施することができ、例えば、適当な溶媒（例えば、メタノール、エタノール等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒）中、塩基（例えば、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属）の存在下に、冷却下から加熱下（とりわけ10℃～30℃）で実施することができる。

【0106】得られた化合物中の水酸基を保護する場合、保護は常法に従って実施するか、前記の（1）～（5）の方法に従うか、あるいはこれらの方法を組み合



【0110】（式中、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミドを、冷却下から加熱下で、4級アンモニウム塩（とりわけ、ベンジルトリ低級アルキルアンモニウムクロリドが好ましい。）の存在または非存在下、塩基（例えば、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸カドミウム等）を用いて適当な溶媒（例えば、クロロホルム、トルエン、アセトン等）中で縮合させ、次いで所望により6'位のフェノール性水酸基の保護を行うことにより製することができる。

【0111】より具体的には、例えば、（i）ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー（J. Med. Pharm. Chem.）、第5巻、1045頁（1962年）に記載の方法に従い、化合物（VI）と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミドを適当な溶媒中（例えば、含水アセトン）、水酸化カリウムの存在下に反応させた後、次いで所望により水酸基を保護するか、（ii）カーボハイドレート・リサーチ（Carbohydrate Research）第70巻、313頁（1979年）に記載の方法に準じ、化合物（VI）と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミドを適当な溶媒中（例えば、トルエン等の芳香族炭化水素類）、炭酸カドミウムの存在下に加熱、還流した後、次いで所望により水酸基

をさせることにより実施することができる。

【0107】本反応によって得られた化合物（11）は、精製して反応に用いても良いが、粗製のまま還元反応に用いることもできる。

【0108】原料化合物（V）は、例えば一般式（V1）

【0109】

【化21】

(M)

を保護するか、あるいは（iii）化合物（VI）と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミドを適当な溶媒中（例えばクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類もしくはそれに少量の水を添加したもの）、4級アンモニウム塩（ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド）および炭酸アルカリ金属（炭酸カリウム）の存在下に反応させ、ついで所望により水酸基を保護するなどの方法により製することができる。

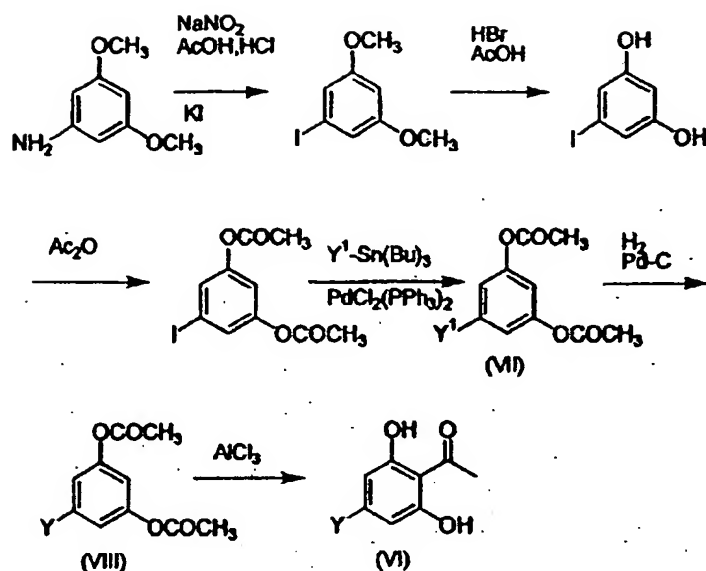
【0112】また6'位のフェノール性水酸基の保護は常法に従い実施することができる。

【0113】原料化合物（VI）は、例えば、Yがメチル基である化合物は、ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー（J. Org. Chem）、第29巻、2800頁（1964年）に記載の方法や、オルシノールをアセチル化し、得られたオルシノールジアセテートを適当な溶媒中（例えば、クロロベンゼン）または無溶媒で、ルイス酸（例えば、塩化アルミニウム）の存在下にフリース転位反応に付すことにより製することができる。

【0114】また化合物（VI）のYが炭素数2以上の低級アルキル基である化合物は、例えば下式で示される工程により製することができる。

【0115】

【化22】



【0116】(式中、Y¹は低級アルケニル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

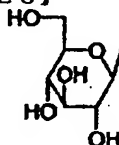
すなわち、まず3, 5-ジメトキシアニリンを酢酸中、塩酸の存在下で亜硝酸ナトリウムを用いてジアソニウム塩とした後、ヨウ化カリウムを作用させ、ジメトキシヨードベンゼンを製する。この化合物を酢酸中、臭化水素酸で処理して脱メチル化し、ついで生じたフェノール性水酸基を無水酢酸等を用いてアセチル化し、ジアセトキシヨードベンゼンを製する。その後、トリブチル低級アルケニルスズをパラジウム触媒(例えば、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II))の存在下に反応させ、一般式(VII)で示されるジアセトキシ低級アルケニルベンゼンを製する。この化合物を接触還元が付した後、得られたジアセトキシ低級アルキルベンゼン(VIII)を塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、フリース転位反応に付すことにより、化合物(VI)を製することができる。

【0117】本明細書において、低級アルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルコキシ基とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を意味し、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルカノイル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等、炭素数2~6の直鎖または分岐鎖のアルカノイル基を意味し、好ましくは炭素数2~4のものを意味する。低級アルキリデン基とはメチレン基、エチリデン基、イソプロピリデン基等、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキリデン基を意味し、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。

【0118】また、本明細書中、β-D-グルコピラノシル基とは、下式

【0119】

【化23】



【0120】で示される構造を表す。

【0121】実験例1

ラットにおける尿糖増加作用

(実験方法) 本発明の有効成分(後記製造例記載化合物)または比較化合物(フロリジン)を検体として、検体にカルボキシメチルセルロース(CMC)ナトリウム(ナカライテスク社製)および水を加えて、0.5% CMCナトリウム水溶液12ml中検体120mgを含有する検体投与液を調整した。雄性SD系ラット(6週齢、1群3~5匹)に検体投与液を経口投与(投与量: 100mg/kg)し、投与後24時間、ラットを代謝ケージに入れて尿を採取した。尿量測定後、遠心分離により混雑物を除いてからグルコース・アナライザー(アベック社製)で尿糖濃度を測定した。尿量(ml)及び尿糖濃度(mg/dl)から算出した24時間に排泄された尿糖量を、体重200gあたりの尿糖量(mg/24hr/200g体重)に換算した。結果は表1の通りである。なお、0.5% CMCナトリウム水溶液のみを投与した群では、尿糖量は2.0mg/24hr/200g体重であった。

【0122】

【表1】

表1

投与検体	尿糖量 (mg/24hr/200g体重)
製造例1	738
製造例2	1192
製造例3	805
製造例4	1423
製造例5	980
製造例6	1742
製造例7	540
製造例10	729
製造例12	1450
製造例17	1407
製造例18	864
フロリジン	3

【0123】実験例2

4週齢の雌性KK-A^y/Taマウスに、後記製造例2記載の化合物を4週間混餌投与し（投与量：100mg%）、血糖値、ヘモグロビンA1c値、血漿トリグリセライド値、血漿インスリン値、尿中マイクロアルブミン排泄量、クレアチニンクリアランスに関して検討をおこなった。

【0124】血糖値はグルコースオキシダーゼ法（新ブラッドシュガーテスト、ベーリンガー・マンハイム社）、ヘモグロビンA1c値はアフィニティーカラム法（グリクアフィン・GHb、ISOLAB INC.）、血漿トリグリセリド値は酵素法（トリグリザイム-V、栄研）、血漿インスリン値はELISA法（ELISA insuli

n kit、森永）にて測定した。

【0125】また、尿中マイクロアルブミンはELISA法（Albuwell-M、Exocell Inc.）にて測定し、クレアチニンクリアランス（Ccr）は、尿量（V；ml/hr）を測定し、血漿クレアチニン濃度（Pcr；mg/ml）および尿中クレアチニン濃度（Ucr；mg/ml）をJaffe法（クレアチニン-テストワコー、和光純薬工業）にて測定後、次式から算出した。

$$【0126】Ccr = Ucr \times V / Pcr$$

また正常対照群は同週齢の雌性C57BL/6Nとした。結果は表2の通りである。

【0127】

【表2】

表2

	本発明有効成分投与群	コントロール群	正常対照群
血糖値 (mg/dl)	187.3 ± 4.6	304.6 ± 8.7	123.2 ± 2.4
ヘモグロビンA1c値 (%)	6.1 ± 0.1	7.6 ± 0.2	4.2 ± 0.1
血漿トリグリセリド値 (mg/dl)	325.5 ± 14.7	438.6 ± 18.7	70.3 ± 3.5
血漿インスリン値 (ng/ml)	11.5 ± 1.5	31.6 ± 3.2	0.4 ± 0.0
クレアチニンクリアランス (ml/hr/100g 体重)	34.4 ± 2.7	23.8 ± 1.8	41.2 ± 7.4
尿中マイクロアルブミン (μg/日)	661.2 ± 77.6	1980.0 ± 288.9	7.66 ± 0.8

【0128】実験例3

8週齢の雄性C57BL/KSJ-d b/d bマウス

に、後記製造例2記載の化合物を12週間混餌投与し（投与量：100mg%）、尿中アルブミン排泄量の交

化を調べた。さらに、投与期間終了後、腎臓について病理組織学的検査を実施した。

【0129】尿中アルブミンは、ELISA法にて測定した。また、腎臓の病理組織学的検査は、以下の通りに行った。腎臓をメタノール・カルノア固定液で固定後、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色およびPAS染色を施して鏡検した。糸球体メサンジウム領域の拡大をPAS陽性領域の増加の程度によって、スコア化した。すなわち、糸球体にび慢

性に僅かに増加するものを軽度(+)、それに加えて糸球体の一部に結節性に増加するものを中程度(++)、糸球体全体にPAS陽性物質の増加が明らかで糸球体硬化の様相を呈するものを高度(+++)とした。各個体左右のそれぞれ任意の糸球体50個ずつ、計100個の糸球体について検査した。

【0130】結果は表3の通りである。

【0131】

【表3】

表3

	本発明有効成分 投与群	コントロール群
尿中アルブミン排泄量 ($\mu\text{g}/24\text{h}/100\text{g}$ 体重)	623 \pm 121	1166 \pm 109
スコア (ポイント)	48.00 \pm 3.65	64.50 \pm 4.35

【0132】本発明の有効成分を投与した群は、尿中アルブミン排泄量の増加が有意に抑制された。また腎の病理組織学的検査においては、本発明の有効成分を投与した群は、db/d bマウスで顕著に認められたPAS陽性の糸球体メサンジウム領域の拡大が有意に抑制された。

【0133】

【製造例】製造例1

2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン120gを、水冷したエタノール1.2lと50%水酸化カリウム水溶液240gの混液に加え、溶解し、5-ホルミルベンゾ [b] フラン42.4gを加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩攪拌する。反応液に4-ジメチルアミノピリジン29.5gおよび10%白金-炭素23.58gを加え、水素常圧下、室温で4.5時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液をトルエンで洗浄し、氷冷下、18%塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、洗浄した水層は酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて、乾燥後、減圧下に濃縮し、残渣を水-エタノールより結晶化させ、3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン82.4gを得る。

【0134】融点: 152.5-154℃

ESI-MS (m/z): 476 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm^{-1}): 3560, 3510, 3350, 3270, 1630

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.4, 結合定数Jの単位はHzである。以下同じ。), 3.1-3.5 (7H, m), 3.71 (1H, ddd, J=2.0, 5.5, 12), 4.59 (1H, t, J=5.8), 4.98

(1H, d, J=7.3), 5.05 (1H, d, J=5.1), 5.12 (1H, d, J=4.6), 5.29 (1H, d, J=5.1), 6.40 (1H, d, J=0.4), 6.54 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.22 (1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.46 (1H, d, J=8.6), 7.53 (1H, d, J=1.5), 7.93 (1H, d, J=2.2), 11.90 (1H, s)。

【0135】製造例2

(1) 3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.50gをアセトン20mlに溶解し、炭酸カリウム2.13g、アリルプロミド933mgを加え、6時間加熱還流する。冷却後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール) で精製して、3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.63gを得る。

【0136】ESI-MS (m/z): 521 [(M+Na)⁺], 516 [(M+NH₄)⁺]

IR (neat, cm^{-1}): 3019, 1691, 1609

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.28 (3H, s), 2.92-3.02 (2H, m), 3.04-3.32 (6H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 4.50 (2H, dt, J=1.5, 5.0), 4.57 (1H, t (br)), 4.87 (1H, d, J=7.7), 5.03 (1H, d, J=4.8), 5.09 (1H, d (br)), 5.16 (1H, ddt, J=10.4, 1.7, 1.5Hz), 5.23 (1H, br), 5.26

(1H, ddt, J=17.4, 1.7, 1.5), 5.90 (1H, ddt, J=17.4, 10.4, 5.0), 6.56 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.18 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.45 (1H, d, J=8.4), 7.49 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2)。

【0137】(2) 3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ア
リルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン500mg
を2, 4, 6-コリジン5mlに溶かし、ドライアイス
-アセトンにて-40℃に冷却し、攪拌しながらメチル
クロロホルム114mgのジクロロメタン0.5m
l溶液を滴下する。-40℃で1時間、次いで室温で
1.5時間攪拌する。反応液を冷10%クエン酸水に注
ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶
媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール)
で精製し、3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'-
(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノ
シルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピ
オフェノン487mgを得る。

【0138】ESI-MS (m/z): 579 [(M+Na)⁺]

IR (neat, cm⁻¹): 3401, 1751, 1609

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.27 (3H, s), 2.92-2.99 (2H, m), 3.02-3.32 (5H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.64 (3H, s), 4.13 (1H, dd, J=6.8, 11.4), 4.38 (1H, dd, J=1.7, 11.4), 4.50 (2H, dt, J=5.0, 1.5), 4.91 (1H, d, J=7.7), 5.16 (1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.21 (1H, d, J=5.0), 5.26 (1H, ddt, J=17.4, 1.7, 1.6), 5.35 (2H, d, J=5.7), 5.89 (1H, ddt, J=17.2, 10.6, 4.9), 6.57 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16 (1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.45 (1H, d, J=8.

4), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.0)。

【0139】(3) 3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'- (6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン470mgをアセトニトリル7mlに溶解し、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 17.7mgとギ酸アンモニウム319mgを加え、一晚加熱環流する。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した後、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取する。水洗、乾燥後、溶媒を留去して、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール) で精製して、3-(5-ベンゾ [b] フラニル)-2'- (6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン370mgを得る。

【0140】ESI-MS (m/z): 539 [(M+Na)⁺], 534 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹): 3200-3500, 1714

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.23 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.4), 3.14-3.42 (5H, m), 3.65 (3H, s), 3.63-3.69 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.6, 11.5), 4.39 (1H, dd, J=2.0, 11.5), 5.02 (1H, d, J=7.5), 5.25 (1H, d, J=5.0), 5.37 (1H, d, J=5.3), 5.39 (1H, d, J=5.3), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.51 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 11.80 (1H, s)。

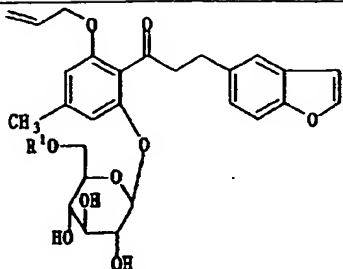
【0141】製造例3-9

(1) 製造例2-(2)と同様にして、対応する原料化合物から表4~7に記載の化合物を得る。

【0142】

【表4】

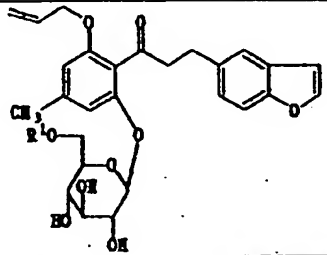
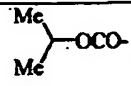
表4

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
3-(1)	CH ₃ CH ₂ OCO-	FAB-MS (m/z): 571[(M+H) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3397, 1747, 1697, 1609 NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.15(3H, t, J=7.1), 2.28(3H, s), 2.92-2.99(2H, m), 3.32-3.34(5H, m), 3.61(1H, m), 4.05(2H, q, J=7.1), 4.11(1H, dd, J=7.0, 11.7), 4.37(1H, dd, J=1.7, 11.7), 4.55(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.19(1H, d, J=5.1), 5.25(1H, ddt, J=17.4, 1.8, 1.7), 5.38(2H, d, J=5.5), 5.89(1H, ddt, J=17.2, 10.6, 4.9), 6.58(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.7, 8.6), 7.45(1H, d, J=8.6), 7.47(1H, m), 7.93(1H, d, J=2.2)
4-(1)	CH ₃ (CH ₂) ₂ OCO-	ESI-MS (m/z): 602[(M+NH ₄) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3402, 1747, 1697, 1609 NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.83(3H, t, J=7.5), 1.54(2H, m), 2.28(3H, s), 2.92-2.99(2H, m), 3.03-3.32(5H, m), 3.60(1H, m), 3.96(2H, dt, J=1.3, 6.6), 4.11(1H, dd, J=7.0, 11.7), 4.37(1H, dd, J=1.7, 11.7), 4.50(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.21(1H, d, J=5.1), 5.26(1H, ddt, J=17.2, 1.8, 1.7), 5.35(2H, m), 5.89(1H, ddt, J=17.2, 10.6, 4.9), 6.58(1H, s), 6.62(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.4), 7.47(1H, d, J=2.0), 7.93(1H, d, J=2.2)

【0143】

【表5】

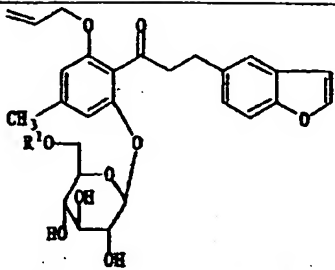
表 5

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
5-(1)		ESI-MS (m/z): 602[(M+NH ₄) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3400, 1743, 1698, 1609 NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.15, 1.17(3H each, both d, J=5.5), 2.29(3H, s), 2.93-2.99(2H, m), 3.03-3.30(5H, m), 3.60(1H, ddd, J=2.0, 7.0, 9.0), 4.10(1H, dd, J=7.0, 11.5), 4.35(1H, dd, J=2.0, 11.5), 4.60(2H, dt, J=5.0, 1.5), 4.70(1H, heptet, J=6.5), 4.91(1H, d, J=7.5), 5.16(1H, ddt, J=10.5, 3.5, 1.5), 5.18(1H, d, J=5.5), 5.26(1H, ddt, J=17.5, 3.5, 1.5), 5.34(2H, d, J=5.5), 5.89(1H, ddt, J=17.0, 10.5, 5.0), 6.57(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.16(1H, dd, J=1.5, 8.5), 7.45(1H, d, J=8.5), 7.47(1H, d, J=1.5), 7.93(1H, d, J=2.0)
6-(1)	CH ₃ (CH ₂) ₃ OCO-	ESI-MS (m/z): 616[(M+NH ₄) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3470, 3280, 1750, 1700 NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.84(3H, t, J=7.3), 1.27(2H, m), 1.51(2H, m), 2.28(3H, s), 2.96(2H, m), 3.0-3.4(5H, m), 3.60(1H, m), 4.00(2H, dt, J=1.0, 5.6), 4.11(1H, dd, J=6.7, 11.6), 4.37(1H, dd, J=1.7, 11.5), 4.50(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, ddt, J=10.5, 1.7, 1.5), 5.20(1H, d, J=5.1), 5.25(1H, ddt, J=17.3, 1.7, 1.7), 5.34(1H, d, J=5.3), 5.35(1H, d, J=5.7), 5.89(1H, ddt, J=17.4, 10.5, 5.5), 6.58(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.5), 7.46(1H, d, J=2.0), 7.93(1H, d, J=2.2)

【0144】

【表6】

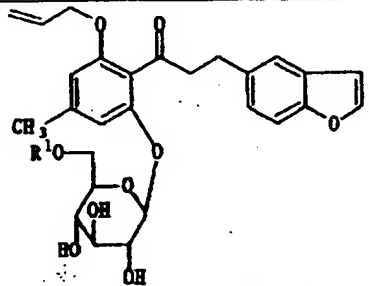
表 6

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
7-(1)	CH ₃ CO-	FAB-MS (m/z): 541[(M+H) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3400, 1741, 1700 NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.96(3H, s), 2.29(3H, s), 2.95-3.02(2H, m), 3.03-3.32(5H, m), 3.55-3.62(1H, m), 4.02(1H, dd, J=7.1, 11.9), 4.32(1H, dd, J=1.8, 11.9), 4.50(2H, dt, J=5.0, 1.5), 4.90(1H, d, J=7.5), 5.17(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.20(1H, d, J=4.9), 5.26(1H, ddt, J=17.4, 1.8, 1.7), 5.30(1H, d, J=5.5), 5.33(1H, d, J=5.5), 5.90(1H, ddt, J=17.2, 10.6, 5.0), 6.58(1H, s), 6.62(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.4), 7.48(1H, d, J=1.7), 7.93(1H, d, J=2.2)
8-(1)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCO-	ESI-MS (m/z): 618[(M+NH ₄) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3400, 1750, 1700 NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.28(3H, s), 2.9-3.4(7H, m), 3.22(3H, s), 3.48(2H, m), 3.60(1H, m), 4.11(1H, m), 4.13(2H, m), 4.38(1H, m), 4.50(2H, dt, J=4.9, 1.6), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, m), 5.19(1H, d, J=5.1), 5.26(1H, m), 5.34(1H, d, J=5.5), 5.35(1H, d, J=5.5), 5.89(1H, m), 6.57(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.15(1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.45(1H, d, J=8.6), 7.47(1H, d, J=2.3), 7.93(1H, d, J=2.2)

【0145】

【表7】

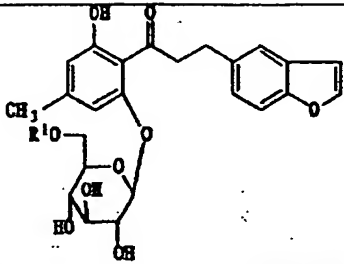
表 7

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
9-(1)	CH ₃ OCH ₂ CO-	ESI-MS (m/z): 588[(M+NH ₄) ⁺] IR (neat, cm ⁻¹): 3409, 1755, 1699, 1609 NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.29 (3H, s), 2.94-3.00 (2H, m), 3.03-3.34 (5H, m), 3.23 (3H, s), 3.58-3.64 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=16.5), 4.01 (1H, d, J=16.7), 4.12 (1H, dd, J=6.9, 11.7), 4.40 (1H, dd, J=1.8, 11.7), 4.50 (2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.93 (1H, d, J=7.5), 5.16 (1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.21 (1H, d, J=5.5), 5.26 (1H, ddt, J=17.4, 1.8, 1.7), 5.33 (2H, m), 5.89 (1H, ddt, J=17.4, 10.6, 5.0), 6.58 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.17 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.45 (1H, d, J=8.4), 7.48 (1H, d, J=1.5), 7.93 (1H, d, J=2.0)

【0146】(2) 製造例2-(3)と同様にして、表8～11記載の化合物を得る。

【0147】
【表8】

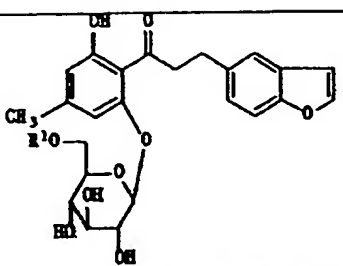
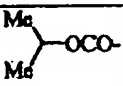
表 8

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
3-(2)	CH ₃ CH ₂ OCO-	FAB-MS (m/z): 531[(M+H) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3300-3500, 1733 NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.15(3H, t, J=7.1), 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.4), 3.14-3.42(5H, m), 3.62-3.69(1H, m), 4.06(2H, q, J=7.1), 4.14(1H, dd, J=7.0, 11.7), 4.38(1H, dd, J=2.2, 11.7), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.24(1H, d, J=4.8), 5.36(1H, d, J=5.5), 5.38(1H, d, J=5.3), 6.41(1H, s), 6.51(1H, m), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.46(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.3), 7.93(1H, d, J=2.2), 11.8(1H, s)
4-(2)	CH ₃ (CH ₂) ₂ OCO-	ESI-MS (m/z): 562[(M+NH ₄) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3432, 1746, 1631 NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.83(3H, t, J=7.4), 1.55(2H, m), 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.3), 3.16-3.33(3H, m), 3.39(2H, m), 3.66(1H, m), 3.97(2H, t, J=6.6), 4.14(1H, dd, J=6.8, 11.7), 4.38(1H, m), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.25(1H, d, J=4.8), 5.37(1H, d, J=5.3), 5.40(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, s), 6.52(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.46(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.3), 7.93(1H, d, J=2.2), 11.8(1H, s)

【0148】

30 【表9】

表9

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
5-(2)		ESI-MS (m/z): 562[(M+NH ₄) ⁺] IR (nujol, cm ⁻¹): 3603, 3489, 3421, 3291, 1711, 1619 NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.15, 1.17 (3H each, both d, J=5.5), 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.5), 3.17-3.42 (5H, m), 3.64 (1H, ddd, J=2.0, 7.0, 9.0), 4.12 (1H, dd, J=7.0, 11.5), 4.36 (1H, dd, J=2.0, 11.5), 4.71 (1H, heptet, J=6.5), 5.02 (1H, d, J=7.5), 5.24 (1H, d, J=6.0), 5.37, 5.40 (1H each, both d, J=6.5), 6.40, 6.52 (1H each, both s), 6.88 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 8.5), 7.46 (1H, d, J=8.5), 7.51 (1H, d, J=2.0), 7.93 (1H, d, J=2.0), 11.80 (1H, s)
6-(2)	CH ₃ (CH ₂) ₃ OCO-	ESI-MS (m/z): 576[(M+NH ₄) ⁺] IR (nujol, cm ⁻¹): 3400, 1745, 1630 NMR (DMSO-d ₆) δ: 0.83 (3H, t, J=7.3), 1.27 (2H, m), 1.51 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.6), 3.1-3.4 (5H, m), 3.66 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6), 4.14 (1H, dd, J=6.8, 11.5), 4.38 (1H, dd, J=1.5, 11.5), 5.02 (1H, d, J=7.5), 5.24 (1H, d, J=4.9), 5.37 (1H, d, J=5.3), 5.39 (1H, d, J=5.1), 5.41 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=1.1, 2.2), 7.20 (1H, dd, J=1.7, 8.6), 7.46 (1H, d, J=8.6), 7.51 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 11.80 (1H, s)

30

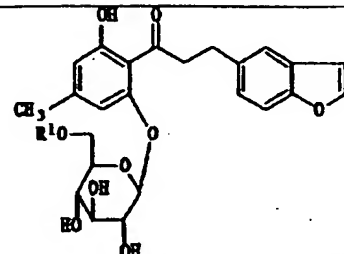
【0149】

【表10】

40

50

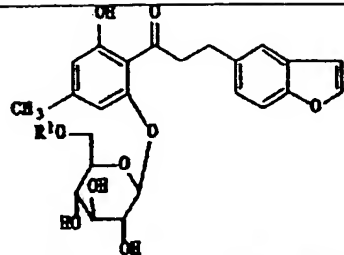
表10

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
7-(2)	CH ₃ CO-	m.p. 86℃～(徐々に分解) FAB-MS (m/z): 523[(M+H) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3400-3500, 1738, 1713 NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.97(3H, s), 2.26(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.7), 3.14-3.49(5H, m), 3.63(1H, m), 4.03(1H, dd, J=7.1, 14.3), 4.44(1H, m), 5.01(1H, d, J=7.5), 5.26(1H, d, J=4.8), 5.33(1H, d, J=5.5), 5.39(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, s), 6.51(1H, s), 6.88(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.21(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.47(1H, d, J=8.4), 7.52(1H, d, J=1.3), 7.94(1H, d, J=2.2), 11.7(1H, s)
8-(2)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-	ESI-MS (m/z): 578[(M+NH ₄) ⁺] IR(neat, cm ⁻¹): 3430, 1750, 1630 NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J= 7.3), 3.15-3.45(5H, m), 3.21(3H, s), 3.48(2H, m), 3.63(1H, m), 4.14(3H, m), 4.40(1H, dd, J=1.9, 11.4), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.23(1H, d, J=4.9), 5.36(1H, d, J=5.3), 5.38(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, d, J=0.7), 6.62(1H, d, J=0.7), 6.87(1H, dd, J=1.1, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.46(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.1), 7.92(1H, d, J=2.2), 11.80(1H, s)

【0150】

30 【表11】

表11

		
製造例 No.	R ¹	物性値等
9-(2)	CH ₃ OCH ₂ CO-	m.p.: 65-68°C ESI-MS (m/z): 548 [(M+NH ₄) ⁺] IR (nujol, cm ⁻¹): 3475, 1751, 1630 NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.5), 3.15-3.42 (5H, m), 3.24 (3H, s), 3.67 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=16.5), 4.02 (1H, d, J=16.7), 4.14 (1H, dd, J=6.9, 11.7), 4.42 (1H, dd, J=1.7, 11.7), 5.02 (1H, d, J=7.3), 5.26 (1H, d, J=4.8), 5.36 (1H, d, J=5.5), 5.39 (1H, d, J=5.3), 6.41 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.51 (1H, d, J=1.5), 7.94 (1H, d, J=2.2), 11.76 (1H, s).

【0151】製造例10

3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'--(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン400mgをトリメチルオルトアセテート5mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム22mgを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和重曹水に注ぐ。有機層を分取し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール）で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'--(4,6-O-(1-メトキシエチリデン)-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン320mgを得る。

【0152】ESI-MS (m/z): 537 [(M+Na)⁺], 515 [(M+H)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹): 3423, 1631

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.5), 3.23 (3H, s), 3.26-3.82 (8H, m), 5.18 (1H, d, J=7.7), 5.38 (1H, d, J=5.3), 5.61 (1H, d, J=5.7), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.19 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.51 (1H, d, J=1.3), 7.94 (1H, d, J=2.2), 11.7 (1H, s)。

【0153】製造例11

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'--(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.87gをジクロロメタン36mlに懸濁し、室温でp-トルエンスルホン酸78mgとベンズアルデヒドジメチルアセタール930mgを加え、室温で1.5時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/アセトン）で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'--(4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.03gを得る。

【0154】ESI-MS (m/z): 569 [(M+Na)⁺], 547 [(M+H)⁺]

IR (neat, cm⁻¹): 3450, 1631

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.09 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.4), 3.34-3.48 (4H, m), 3.58-3.70 (3H, m), 4.23 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=7.7), 5.51 (1H, d, J=4.9), 5.59 (1H, s), 5.64 (1H, d, J=5.5), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.22 (1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.36-7.53 (7H, m), 7.95 (1H, d, J=2.2), 11.80 (1H, s)。

【0155】(2) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)

—2'— (4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ) —6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.00 gをN, N-ジメチルホルムアミド10 mlに溶解し、イミダゾール747 mg、*t*-ブチルジメチルクロロシラン827 mgを加えて、室温で13時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、3-（5-ベンゾ [b] フラニル）—2'—（3-O-*t*-ブチルジメチルシリル—4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）—6'-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ—4'-メチルプロピオフェノン1.06 gを得る。

【0156】FAB-MS (*m/z*) : 797 [(M+Na)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 3459, 1691, 1610

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.01 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.18 (6H, s), 0.86 (9H, s), 0.89 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.93-3.02 (2H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.74 (1H, t, J=8.8), 4.18 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=7.9), 5.56 (1H, d, J=7.0), 5.58 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.17 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.36-7.49 (7H, m), 7.93 (1H, d, J=2.2)。

【0157】(3) 3-（5-ベンゾ [b] フラニル）—2'—（3-O-*t*-ブチルジメチルシリル—4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）—6'-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ—4'-メチルプロピオフェノン1.04 gをピリジン5.4 mlに溶解し、無水酢酸2.7 mlを加え、室温で一晩攪拌する。反応液を10%冷クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和重曹水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、3-（5-ベンゾ [b] フラニル）—2'—（2-O-アセチル—3-O-*t*-ブチルジメチルシリル—4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）—6'-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ—4'-メチルプロピオフェノン1.09 gを得る。

【0158】ESI-MS (*m/z*) : 840 [(M+Na)⁺]

IR (neat, cm⁻¹) : 1753, 1705, 1609

NMR (DMSO-d₆) δ : -0.04 (3H,

s), 0.00 (3H, s), 0.17 (3H, s),

0.17 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.86 (9H, s), 2.02 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.80-3.02 (4H, m), 3.62 (1H, t, J=9.0), 3.70-3.85 (2H, m), 4.04 (1H, t, J=9.2), 4.29 (1H, dd, J=3.7, 8.8), 4.93 (1H, t, J=9.0), 5.38 (1H, d, J=8.1), 5.65 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.15 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.37-7.47 (6H, m), 7.50 (1H, d, J=8.6), 7.94 (1H, d, J=2.2)。

【0159】(4) 3-（5-ベンゾ [b] フラニル）—2'—（2-O-アセチル—3-O-*t*-ブチルジメチルシリル—4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）—6'-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ—4'-メチルプロピオフェノン1.07 gをテトラヒドロフラン23 mlと酢酸2.3 mlの混合液に溶解し、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド685 mgを加え、室温で25分攪拌する。反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解して氷水に注ぐ。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、3-（5-ベンゾ [b] フラニル）—2'—（2-O-アセチル—3-O-*t*-ブチルジメチルシリル—4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）—6'-ヒドロキシ—4'-メチルプロピオフェノン968 mgを得る。

【0160】FAB-MS (*m/z*) : 725 [(M+Na)⁺]

IR (neat, cm⁻¹) : 1753, 1634

NMR (DMSO-d₆) δ : -0.05 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.78 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.92-2.99 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.60 (1H, t, J=9.1), 3.72 (1H, t, J=9.3), 3.77-3.85 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J=4.2, 9.2), 4.95 (1H, t, J=8.5), 5.46 (1H, d, J=8.1), 5.64 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20 (1H, dd, J=1.7, 8.3), 7.36-7.46 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=8.3), 7.51 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=2.2), 10.7 (1H, s)。

【0161】(5) 3-（5-ベンゾ [b] フラニル）—2'—（2-O-アセチル—3-O-*t*-ブチルジメチルシリル—4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）—6'-ヒドロキシ—4'-メチル

プロピオフェノン958mgを酢酸35mlに溶解し、水4ml、p-トルエンスルホン酸75mgを加えて、室温で4日間攪拌する。反応液を氷水700mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン420mgを得る。

【0162】融点：160℃（徐々に溶解）

ESI-MS (m/z) : 518 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 3100-3510, 1752

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90-2.97 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.42-3.53 (3H, m), 3.72 (1H, m), 4.67 (1H, t, J=5.6), 4.78 (1H, dd, J=8.2, 9.5), 5.20 (1H, d, J=8.1), 5.28 (1H, d, J=5.3), 5.36 (1H, d, J=5.5), 6.39 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.18 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.50 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 10.86 (1H, s)。

【0163】製造例12

(1) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.02gをピリジン20mlに溶解し、無水酢酸2.27gを加え、室温で4.5時間攪拌する。反応液を10%冷クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.37gを得る。

【0164】融点：200-203℃

ESI-MS (m/z) : 690 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 1764, 1747, 1699, 1619

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.94 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87-3.03 (4H, m), 3.76 (1H, t, J=9.9), 3.90 (1H, t, J=9.4), 3.97 (1H, dd, J=4.5, 9.9), 4.44 (1H, dd, J=4.6, 1

0.0), 5.07 (1H, dd, J=7.9, 8.1), 5.40 (1H, t, J=9.4), 5.63 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=7.9), 6.74 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.00 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.39 (5H, s), 7.49 (1H, d, J=1.3), 7.51 (1H, d, J=8.4), 7.95 (1H, d, J=2.2)。

10 【0165】(2) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.04gを酢酸60mlに懸濁し、水6mlとp-トルエンスルホン酸58mgを加えて、室温で20時間攪拌する。反応液を氷水800mlに注ぎ、1時間放置した後、沈殿してきたアメ状の不溶物を濾取する。得られた生成物を酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和重曹水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.72gを得る。

【0166】ESI-MS (m/z) : 602 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 3404, 1751

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.87 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.84-3.11 (4H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.77 (1H, t, J=5.8), 4.89 (1H, dd, J=8.1, 9.7), 5.10 (1H, t, J=9.7), 5.50 (1H, d, J=8.1), 5.59 (1H, d, J=5.7), 6.70 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 8.5), 7.47-7.50 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=2.2)。

40 【0167】製造例13

(1) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン671mgをテトラヒドロフラン5ml、メタノール5ml、水0.1mlの混液に溶解し、重曹419mgを加えて、室温で30時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、3-（5-ベ

ンゾ [b] フラニル) - 2'- (2, 3-ジ-*O*-アセチル-4, 6-*O*-ベンジリデン-β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン410mgを得る。

【0168】融点: 187-189℃

ESI-MS (m/z): 648 [$(M+NH_4)^+$]
IR (neat, cm^{-1}): 1754, 1633
NMR (DMSO- d_6) δ : 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.76 (1H, t, $J=9.9$), 3.88 (1H, t, $J=9.4$), 3.95 (1H, dd, $J=4.6, 9.5$), 4.32 (1H, dd, $J=4.6, 10.1$), 5.05 (1H, dd, $J=7.9, 9.3$), 5.40 (1H, t, $J=9.3$), 5.63 (1H, s), 5.63 (1H, d, $J=7.9$), 6.43 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=0.9, 2.2$), 7.19 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$), 7.39 (5H, s), 7.50 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=2.2$), 10.70 (1H, s)。

【0169】(2) 3- (5-ベンゾ [b] フラニル) - 2'- (2, 3-ジ-*O*-アセチル-4, 6-*O*-ベンジリデン-β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン395mgを酢酸14mlに溶解し、水1.4mlとp-トルエンスルホン酸12mgを加え、室温で2日間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、1時間放置する。析出した無色沈殿物を濾取し、酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール) で精製して、3- (5-ベンゾ [b] フラニル) - 2'- (2, 3-ジ-*O*-アセチル-β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン297mgを得る。

【0170】融点: 151-153℃

ESI-MS (m/z): 560 [$(M+NH_4)^+$]
IR (nujol, cm^{-1}): 3543, 3288, 1751, 1729
NMR (DMSO- d_6) δ : 1.91 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.89-2.96 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.46-3.80 (4H, m), 4.75 (1H, t, $J=5.7$), 4.88 (1H, dd, $J=8.0, 9.8$), 5.09 (1H, t, $J=9.4$), 5.43 (1H, d, $J=8.0$), 5.58 (1H, d, $J=5.7$), 6.41 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J=0.9, 2.2$), 7.17 (1H, dd, $J=1.8, 8.4$), 7.47 (1H, d, $J=8.9$),

7.49 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=2.2$), 10.48 (1H, s)。

【0171】製造例14

(1) 3- (5-ベンゾ [b] フラニル) - 2'-

(4, 6-*O*-ベンジリデン-β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン600mgをN, N-ジメチルアセトアミド4mlに溶解し、トリエチルアミン123mgを加え、氷冷下でメチルクロロホルム115mgのN, N-ジメチルアセトアミド2ml溶液を40分かけて滴下する。同温で10分攪拌し、反応液を冷10%クエン酸水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール) で精製して、3- (5-ベンゾ [b] フラニル) - 2'- (4, 6-*O*-ベンジリデン-β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-メトキシカルボニルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン637mgを得る。

【0172】ESI-MS (m/z): 622 [$(M+NH_4)^+$]

IR (nujol, cm^{-1}): 3383, 1762, 1689, 1618
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.33-3.47 (2H, m), 3.54-3.70 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.22 (1H, m), 5.28 (1H, d, $J=7.9$), 5.51 (1H, d, $J=5.3$), 5.57 (1H, s), 5.68 (1H, d, $J=5.9$), 6.81 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J=0.9, 2.2$), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$), 7.37-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.6$), 7.50 (1H, d, $J=1.7$), 7.95 (1H, d, $J=2.2$)。

【0173】(2) 3- (5-ベンゾ [b] フラニル) - 2'- (4, 6-*O*-ベンジリデン-β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-メトキシカルボニルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン618mgを酢酸60mlに溶解し、水1.4mlとp-トルエンスルホン酸19mgを加え、室温で一晩攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和重曹水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール) で精製し、3- (5-ベンゾ [b] フラニル) - 2'- (β-*D*-グルコピラノシルオキシ) - 6'-メトキシカルボニルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン428mgを得る。

【0174】ESI-MS (m/z): 534 [$(M+NH_4)^+$]

IR (neat, cm^{-1}): 3387, 1765
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.32 (3H, s),
 2.90-2.98 (2H, m), 3.09-3.50
 (7H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 3.
 74 (3H, s), 4.60 (1H, t, $J=5$.
 7), 5.04 (1H, d, $J=7$. 5), 5.08
 (1H, d, $J=5$. 3), 5.15 (1H, d, $J=$
 4. 9), 5.37 (1H, d, $J=5$. 5), 6.7
 8 (1H, m), 6.88 (1H, dd, $J=0$. 9,
 2. 2), 7.03 (1H, s), 7.19 (1H, d
 10 d, $J=1$. 8, 8. 4), 7.46 (1H, d, $J=$
 8. 4), 7.51 (1H, d, $J=1$. 3), 7.9
 3 (1H, d, $J=2$. 2)。

【0175】製造例15

(1) 製造例14-(1)と同様にして、対応原料化合
 物から3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-

(4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシル
 シロキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオ
 フェノンを得る。

【0176】ESI-MS (m/z): 606 [(M+
 20 NH_4) $^+$]

IR (nujol, cm^{-1}): 3367, 1767, 1
 690, 1617

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03 (3H, s),
 2.33 (3H, s), 2.92-3.00 (2H,
 m), 3.05-3.73 (7H, m), 4.17-
 4.27 (1H, m), 5.26 (1H, d, $J=7$.
 7), 5.50 (1H, d, $J=5$. 3), 5.58
 (1H, s), 5.68 (1H, d, $J=5$. 9),
 6.68 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J=$
 0. 9, 2. 2), 7.05 (1H, s), 7.19
 (1H, dd, $J=1$. 6, 8. 6), 7.37-7.
 52 (7H, m), 7.95 (1H, d, $J=2$.
 2)。

【0177】(2) 製造例14-(2)と同様にして、
 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-
 O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシル
 シロキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロ
 ピオフェノンから3-(5-ベンゾ[b]フラ
 ニル)-2'-(β -D-
 40 グルコピラノシルシロキシ)-6'-アセト
 キシ-4'-メチルプロピオフェノンを得る。

【0178】ESI-MS (m/z): 518 [(M+
 NH_4) $^+$]

IR (neat, cm^{-1}): 3393, 1769, 16
 91, 1618, 1198

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.02 (3H, s),
 2.30 (3H, s), 2.89-3.02 (2H,
 m), 3.06-3.51 (7H, m), 3.67-
 3.75 (1H, m), 4.58 (1H, t, $J=5$.
 7), 5.02 (1H, d, $J=7$. 3), 5.05
 50

(1H, d, $J=5$. 1), 5.12 (1H, d, $J=$
 4. 8), 5.34 (1H, d, $J=5$. 5), 6.6
 4 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J=0$. 9,
 2. 2), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, d
 d, $J=1$. 7, 8. 4), 7.47 (1H, d, $J=$
 8. 4), 7.51 (1H, d, $J=1$. 3), 7.9
 3 (1H, d, $J=2$. 0)。

【0179】製造例16

3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β -D-
 グルコピラノシルシロキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メ
 チルプロピオフェノン500mgを、N,N-ジメチル
 アセトアミド3.5mlに溶解し、トリエチルアミン3
 15mgを加え、氷冷下でアセチルクロリド282mg
 を滴下して、氷冷下で30分、室温で一晩攪拌する。反
 応液を10%冷クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出す
 る。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル
 カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/
 メタノール)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラ
 ニル)-2'-(6-O-アセチル- β -D-グルコピ
 ラノシルシロキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロ
 ピオフェノン304mgを得る。

【0180】ESI-MS (m/z): 560 [(M+
 NH_4) $^+$]

IR (neat, cm^{-1}): 3417, 1769, 17
 40, 1695, 1618

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.97 (3H, s),
 2.02 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.8
 8-2.98 (2H, m), 3.04-3.32 (5
 H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.03
 (1H, dd, $J=7$. 2, 14. 1), 4.35 (1
 H, dd, $J=1$. 8, 11. 7), 5.04 (1H,
 d, $J=7$. 5), 5.25 (1H, d, $J=4$.
 9), 5.34 (1H, d, $J=5$. 3), 5.44
 (1H, d, $J=5$. 5), 6.67 (1H, s),
 6.88 (1H, dd, $J=0$. 9, 2. 2), 6.9
 5 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=1$. 8,
 8. 4), 7.47 (1H, d, $J=8$. 4), 7.5
 0 (1H, d, $J=1$. 5), 7.94 (1H, d, J
 =2. 2)。

【0181】製造例17

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β -
 D-グルコピラノシルシロキシ)-6'-ヒドロキシ-
 4'-メチルプロピオフェノン3.0gを2,4,6-
 コリジン33mlに溶解し、ドライアイス-アセトンに
 て-40℃に冷却し、攪拌しながら4-ニトロフェニル
 クロロホルメート1.71gのジクロロメタン8.6m
 l溶液を滴下する。-40℃で1時間30分、室温で1
 時間攪拌した後、53℃で3時間攪拌する。放冷後、反
 応液を冷10%塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有
 機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／アセトン）で精製して、3-（5-ベンゾ [b] フラニル）-2'-（4, 6-O-カルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.16gを得る。

【0182】FAB-MS (m/z) : 507 [(M+Na)⁺], 485 [(M+H)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 3386, 1753, 1630

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.4), 3.30-3.40 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.26 (1H, dd, J=9.3, 9.7), 4.49 (1H, dd, J=5.3, 9.2), 5.26 (1H, d, J=7.9), 5.80 (1H, d, J=5.9), 5.86 (1H, d, J=5.7), 6.43 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.19 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.49 (1H, d, J=8.6), 7.50 (1H, d, J=1.9), 7.94 (1H, d, J=2.2), 11.6 (1H, s)。

【0183】(2) 3-（5-ベンゾ [b] フラニル）-2'-（4, 6-O-カルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.13gをメタノール40mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸84mgを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水に注ぐ。有機層を分取し、水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／アセトン）で精製して、3-（5-ベンゾ [b] フラニル）-2'-（4-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン986mgを得る。

【0184】ESI-MS (m/z) : 534 [(M+NH₄)⁺]

IR (neat, cm⁻¹) : 3459, 1752, 1631

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.4), 3.32-3.45 (4H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.54 (1H, t, J=9.6), 4.82 (1H, t, J=5.6), 5.12 (1H, d, J=7.7), 5.52 (1H, d, J=5.7), 5.60 (1H, d, J=5.7), 6.44 (1H, d, J=0.6), 6.56 (1H, d, J=0.9), 6.90 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.22 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1

H, d, J=8.4), 7.54 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 11.8 (1H, s)。

【0185】製造例18

製造例1と同様に処理することにより、対応する原料化合物から3-（5-ベンゾ [b] フラニル）-2'-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-エチルプロピオフェノンを得る。

【0186】融点：146-148.5℃

ESI-MS (m/z) : 490 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 3600-3200, 1633, 1605

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t, J=7.5), 2.55 (2H, q, J=7.5), 3.00 (2H, t, J=7.5), 3.10-3.50 (7H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 4.61 (1H, t, J=5.5), 4.98 (1H, d, J=7.5), 5.06 (1H, d, J=5.5), 5.14 (1H, d, J=5.0), 5.31 (1H, d, J=5.5), 6.42 (1H, d, J=1.5), 6.57 (1H, d, J=1.5), 6.88 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 8.5), 7.46 (1H, d, J=8.5), 7.53 (1H, d, J=2.0), 7.93 (1H, d, J=2.0), 11.90 (1H, s)。

【0187】製造例19

(1) 製造例2-（1）で得られた3-（5-ベンゾ [b] フラニル）-2'-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン300mgをテトラヒドロフラン3mlに溶かし、氷冷下、2, 4, 6-コリジン315mgとジフェニルクロロホスフェート486mgを加え、アルゴン雰囲気下、室温で22時間攪拌する。反応液を氷冷した10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製し、3-（5-ベンゾ [b] フラニル）-2'-（6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン327mgを得る。

【0188】ESI-MS (m/z) : 748 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹) : 3396, 1698, 1609

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.17 (3H, t, J=7.5), 2.95 (2H, t, J=7.5), 3.0-3.3 (5H, m), 3.72 (1H, dt, J=9.5, 2.5), 4.30 (1H, ddd, J=5.5, 7.

5, 11.5), 4.52 (2H, dt, J=1.5, 5.0), 4.57 (1H, ddd, J=3.5, 5.5, 11.5), 5.00 (1H, d, J=7.5), 5.16 (1H, ddt, J=11.0, 3.5, 1.5), 5.26 (1H, ddt, J=17.5, 3.5, 1.5), 5.3-5.4 (3H, br), 5.89 (1H, ddt, J=17.5, 11.0, 5.0), 6.55 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.1-7.2 (7H, m), 7.30 (4H, dt, J=8.0, 1.5), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.45 (1H, d, J=2.0), 7.92 (1H, d, J=2.0)

(2) (1) で得られた3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'- (6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アシルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン308mgをアセトニトリル3mlに溶かし、ギ酸アンモニウム80mgと二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)3mgを加え、アルゴン雰囲気下、1.5時間加熱還流する。反応液を室温に戻し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'- (6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン246mgを得る。

【0189】ESI-MS (m/z): 708 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹): 3405, 1630, 1600

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.13 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=7.0), 3.2-3.5 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.55 (1H, ddd, J=3.5, 5.5, 11.5), 5.10 (1H, d, J=8.0), 5.29 (1H, d, J=5.0), 5.41 (1H, d, J=4.5), 5.43 (1H, d, J=5.5), 6.39 (1H, d, J=1.0), 6.57 (1H, d, J=1.0), 6.85 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.1-7.2 (7H, m), 7.29 (4H, dt, J=8.0, 2.5), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.49 (1H, d, J=2.0), 7.92 (1H, d, J=2.0), 11.84 (1H, s)

(3) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'- (6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン764mgを1, 4-ジオキサラン33mlに溶か

し、0.1N-水酸化ナトリウム水溶液33mlを加え、アルゴン雰囲気下、室温で2.5時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム60mgを加え、減圧下、溶媒を留去する。得られた残渣にエタノールを加え、不溶物を濾別する。濾液にイソプロパノールを加え、析出物を濾取し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'- (4, 6-O-ホスフィニコ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンナトリウム327mgを得る。

【0190】ESI-MS (m/z): 519 [(M+Na)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹): 3300, 1625, 1612

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.25 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.5), 3.3-3.9 (8H, m), 5.15 (1H, d, J=7.5), 5.40 (1H, br), 5.55 (1H, br), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.19 (1H, dd, J=1.5, 8.5), 7.49 (1H, d, J=8.5), 7.51 (1H, d, J=1.5), 7.92 (1H, d, J=2.0)

参考例1

(1) オルシノール-水和物50gをピリジン400mlに溶解し、無水酢酸133mlを加えて室温で17時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、10%塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去してオルシノールジアセテート74gを得る。

【0191】EI-MS (m/z): 208 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (6H, s), 2.35 (3H, s), 6.71 (1H, t, J=1.8), 6.80 (2H, m)。

【0192】(2) 塩化アルミニウム19.2gをクロロベンゼン50ml中、90℃に加熱し、そこにオルシノールジアセテート10gのクロロベンゼン8ml溶液を35分かけて滴下する。滴下後、同温で1時間攪拌した後、冷却し、反応液を氷-10%塩酸(100ml-100ml)に注ぎ、30分攪拌する。酢酸エチル100mlを加え、有機層を分取し、水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣にヘキサン100mlを加え、室温で30分攪拌した後、濾取、乾燥し、2', 6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン5.9gを得る。融点: 146-148℃。

【0193】参考例2

2', 6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン0.5g、炭酸カドミウム2.08gおよびトルエン40mlの混合物をディーン・シュターク蒸留管(Dienn-Stark trap)で溶媒を除きながら還流する。溶媒を10ml除いた後、およそ80℃に冷却し、

次いで2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミド2.48 gを加え、一晚還流する。冷却後、クロロホルムを加えて希釈し、不溶物を濾別する。濾液を濃縮し、残渣をメタノールより結晶化して、2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン735 mgを得る。

【0194】融点: 140-141.5℃

ESI-MS (m/z): 514 [(M+NH₄)⁺]

IR (nujol, cm⁻¹): 1755, 1725, 1650

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.96 (3H, s), 2.01 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 4.28 (1H, ddd, J=2.6, 5.7, 9.9), 5.00 (1H, dd, J=9.5, 9.9), 5.10 (1H, dd, J=8.0, 9.6), 5.39 (1H, t, J=9.5), 5.64 (1H, d, J=8.1), 6.46 (1H, s), 6.48 (1H, s), 11.60 (1H, s)。

【0195】参考例3

炭酸カリウム414 gをクロロホルム1.3 lに懸濁し、そこへ水29 mlをゆっくりと滴下する。次いで、塩化トリブチルベンジルアンモニウム37 gおよび2', 6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン100 gを加え、さらに、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミド419 gを加え、室温で攪拌する。27時間後、水21 mlを加えて、さらに2.5時間攪拌した後、氷冷下、18%塩酸およそ500 mlを加えて中和する。さらに10%塩酸およそ200 mlおよび水500 mlを加えた後、クロロホルム層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、得られた有機層を濃縮する。残渣にメタノール400 mlを加え、再び濃縮する。およそ半分が留去したところで残渣にメタノール2 lを加え、若干加熱した後、氷冷下で30分攪拌する。沈殿物を濾取し、減圧下乾燥して、2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン239.75 gを得る。物性値は参考例2で得られた化合物と同一であった。

【0196】参考例4

(1) 3, 5-ジメトキシアニリン1.0 gを塩酸3 ml、酢酸2 ml、水5 mlに懸濁し、氷冷下亜硝酸ナトリウム473 mgの水5 ml溶液を15分かけて滴下する。10分後、ヨウ化カリウム1.62 gの水5 ml溶液を加え、80℃に加温し、1時間攪拌する。反応液をジエチルエーテルで抽出し、その抽出層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製

し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、3, 5-ジメトキシヨードベンゼン1.05 gを得る。融点: 73-74℃。

【0197】(2) 3, 5-ジメトキシヨードベンゼン1.19 gを酢酸10 mlに溶解し、室温で47%臭化水素酸10 mlを加え、15時間加熱還流する。反応液を室温に戻し、減圧乾固し、残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、3, 5-ジヒドロキシヨードベンゼン1.06 gを得る。

【0198】EI-MS (m/z): 236 (M⁺)

IR (neat, cm⁻¹): 3325, 1605

NMR (CDCl₃) δ : 5.22 (2H, s), 6.31 (1H, t, J=2.5), 6.79 (2H, d, J=2.5)。

【0199】(3) 3, 5-ジヒドロキシヨードベンゼン1.02 gをピリジン2.8 mlに溶解し、室温で無水酢酸1.53 gを加える。1時間攪拌後、反応液を10%クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、3, 5-ジアセトキシヨードベンゼン1.37 gを得る。

【0200】EI-MS (m/z): 320 (M⁺), 278, 236

IR (neat, cm⁻¹): 1771, 1586

NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (6H, s), 6.92 (1H, t, J=2.0), 7.36 (2H, d, J=2.0)。

【0201】(4) 3, 5-ジアセトキシヨードベンゼン860 mgを1, 4-ジオキサン4 mlに溶解し、室温でビニルトリブチルスズ1.41 gと二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 20 mgを加え、3時間加熱還流する。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈し、10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌する。不溶物を濾去後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 5-ジアセトキシスチレン585 mgを得る。

【0202】EI-MS (m/z): 220 (M⁺), 178, 136

IR (neat, cm⁻¹): 1771, 1610

NMR (CDCl₃) δ : 2.29 (6H, s), 5.32 (1H, d, J=11.0), 5.74 (1H, d, J=17.0), 6.65 (1H, dd, J=11.0, 17.0), 6.82 (1H, t, J=2.0), 7.03 (2H, d, J=2.0)。

【0203】(5) 3, 5-ジアセトキシスチレン580 mgを酢酸エチル6 ml-エタノール2 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 (水分51.4%) 50 mgを触媒として常圧下接触還元を行う。2時間後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、1, 3-ジアセトキシ-5-エチルベンゼン450mgを得る。

【0204】EI-MS (m/z): 222 (M^+)

IR (neat, cm^{-1}): 1771, 1616

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.5$), 2.28 (6H, s), 2.66 (2H, q, $J=7.5$), 6.74 (1H, t, $J=2.0$), 6.82 (2H, d, $J=2.0$).

【0205】(6) 1, 3-ジアセトキシ-5-エチル

ベンゼンを参考例1-(2)と同様に処理することにより、2', 6'-ジヒドロキシ-4'-エチルアセトフェノンを得る。融点: 121-123℃。

【0206】(7) 2', 6'-ジヒドロキシ-4'-エチルアセトフェノンを参考例3と同様に処理することにより、2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-エチルアセトフェノンを得る。融点: 125-127℃。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

C 07 F 9/6574

// C 07 H 15/203

F I

C 07 F 9/6574

C 07 H 15/203

ターコード (参考)

Z

(72)発明者 松本 守

奈良県奈良市千代ヶ丘3丁目4-15

(72)発明者 奥 哲

埼玉県戸田市大字新曽2083番地の2ソフィア戸田107号室

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.